

防治指南

2016 年美国胃肠病学院临床指南:肝脏疾病与妊娠

于乐成¹ 译, 侯金林² 审校

(1 解放军八一医院 全军肝病中心, 南京 210002;

2 南方医科大学南方医院 感染内科, 广州 510515)

关键词: 肝疾病; 妊娠; 美国; 诊疗准则

中图分类号: R575; R714.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2016)04-0619-09

ACG clinical guideline(2016): liver disease and pregnancy

YU Yuecheng, HOU Jinlin. (Liver Disease Center of PLA, The 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

Key words: liver diseases; pregnancy; United States; practice guideline

育龄肝病患者能否怀孕? 妊娠前、妊娠中、生产时及生产后应当如何处理? 这是长期困扰临床肝病和消化病医师及广大肝病患者的常见而重要的问题,其关注的焦点是母体与胎儿的安全性。针对这些问题,美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology, ACG)于2016年2月发布了《肝脏疾病与妊娠》这一临床指南^[1],旨在对罹患肝病的妊娠妇女所面临的诊断和处理问题进行较全面的述评,并采用“推荐意见分级的评估、制订和评价(the grading of recommendation assessment, development, and evaluation, GRADE)”系统(表1)对各类循证医学证据进行评估,进而提出36条诊治和预防建议(表2),并指出应用这些建议时应注意灵活性和个体化。现介绍如下。

表1 GRADE 系统推荐意见的强度和证据质量

推荐意见强度	要点
强推荐(S)	干预措施或推荐意见的肯定性明确强于否定性
条件性(C)	不能确信推荐意见的肯定性强于否定性
证据质量等级	
高质量(H)	进一步研究不可能改变该估计效应值的可信度
中质量(M)	进一步研究有可能对估计效应值产生某种影响
低质量(L)	进一步研究有可能对估计效应值产生重要影响,且可能改变该估计效应值
极低质量(VL)	对效应值的估计不确定

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2016.04.002

收稿日期:2016-02-29;修回日期:2016-02-29。

作者简介:于乐成(1970-),男,主任医师,博士后,主要从事病毒性肝炎等肝病的防治研究。

1 肝酶异常孕妇的评估(推荐意见:见表2第1条)

对孕妇肝脏生化实验异常的解读,应建立在了解妊娠正常生理改变的基础上。即使是在相对年轻和健康的人群中,孕妇肝脏生化实验异常的发生率仍为3%~5%。某些肝脏生化实验的结果在非妊娠个体可能提示肝脏或胆道功能异常,但事实上对妊娠妇女可能属于“正常”现象。另一方面,对妊娠期肝脏生化实验异常的结果应进行适当评估,因为不论是对母体还是新生儿,某些在妊娠期新诊断的疾病(例如疱疹性肝炎、乙型肝炎)可能需要立即干预。

在妊娠期,与胎盘相关的一些指标如ALP和甲胎蛋白水平会升高,而受血液稀释影响的一些指标如白蛋白和血红蛋白水平会降低。除此之外,大部分肝脏生化指标通常保持在正常范围内,如AST/ALT、胆红素、凝血酶原时间/国际标准化比值、5'-核苷酸酶及GGT等。需要指出的是,妊娠期心输出量较平时升高40%~45%,主要是肾脏、子宫和皮肤系统血流量有实质性增加,而肝脏血流的改变很小,这提示其占心输出量的总比例是相对下降的。因此,氨基转移酶和胆红素的任何异常均需进一步进行评估(图1)。

第一步先要评估孕妇肝脏生化实验异常是否与非孕期患者一致。应根据临床表现进行全面的病史调查、体格检查和标准的血清学实验。经初步评估后可将患者分为2类:(1)与妊娠无关的预先或同时存在的指标异常;(2)与妊娠相关的指标异常。

2 影像检查(推荐意见:见表2第2~4条)

妊娠期间在临床上可能有必要对肝脏及其脉管和胆道系统进行影像检查。任何有氨基转移酶水平异常或黄疸的孕妇,首先应进行腹部超声影像检查。超声检查应用的是声波而不是电离辐射,不论是否应用多普勒成像,均不会对胎儿产生任何副作用。因此,孕期超声检查并无任何禁忌证,应作为孕期影像检查的重要选择。

表 2 推荐意见(推荐强度/证据质量等级)

初始评估

1. 肝脏生化实验异常的妊娠妇女应与非妊娠妇女一样接受标准检查(S/VL)。

妊娠期影像检查

2. 超声检查是安全的;若肝脏生化实验异常提示孕妇存在胆道疾病,应优先选用超声成像进一步检查(S/VL)。

3. 无钆的磁共振成像(MRI)在妊娠第 2、3 期可以应用(C/VL)。

4. CT 有导致胎儿畸形和儿童期血液恶性肿瘤的风险,但可审慎采用最低放射量方案[2~5 拉德(rad)]进行检查(C/VL)。

妊娠期内镜检查

5. 妊娠期内镜检查是安全的,但如有可能应推迟至妊娠第 2 期进行(S/VL)。

6. 哌替啶和二异丙酚可用做妊娠妇女内镜检查时的镇静剂(S/M)。

妊娠期胆道疾病的处理

7. 孕妇出现胆汁性胰腺炎、有症状的胆总管结石病和(或)胆管炎等需要积极进行干预的胆道疾病,是可以进行经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retragrade cholangiopancreatography, ERCP)检查的指征。但必须尽最大可能控制胎儿暴露于 X 线(S/L)。

8. 对于有症状的胆囊炎,应采用腹腔镜胆囊切除术给予早期外科干预(S/L)。

妊娠期肝脏肿块

9. 妊娠期间,对于无症状性血管瘤和局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH),不需要进行常规影像检查或监控(S/VL)。

10. 妊娠期间,对于肝腺瘤应采用超声检查以监控其生长状况。肝腺瘤较大(>5 cm)的患者,在妊娠前应先行予以切除(S/L)。

妊娠期特有的肝病**妊娠剧吐(hyperemesis growidarum, HG)**

11. HG 的治疗为支持性的,且可能需要住院治疗(S/VL)。

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, IHCP)

12. 由于 IHCP 使得胎儿出现并发症的风险增加,建议在 37 周时早产(S/VL)。

13. 对于 IHCP 孕妇,应给予熊去氧胆酸(UDCA)10~15 mg/kg,以改善症状(S/M)。

先兆子痫和子痫

14. 与肝脏相关的先兆子痫可增加重度先兆子痫的诊断。妊娠 36 周后,重度先兆子痫的孕妇应立即生产,以降低母体和胎儿的并发症(S/VL)。

溶血、肝酶升高及血小板减少(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets, HELLP)综合征

15. 孕妇发生 HELLP 综合征应立即给予生产,尤其是在妊娠 34 周以后(S/VL)。

16. 在生产前应考虑输注血小板,使之达到 40 000~50 000 个/ μ l,尤其是在可能需要进行剖宫产时(C/VL)。

妊娠急性脂肪性肝病(acute fatty liver disease of pregnancy, AFLP)

17. 发生 AFLP 的妇女应当立即给予生产;观望性处理是不适当的(S/VL)。

18. 所有发生 AFLP 的妇女及其孩子均应接受长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶(long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD)分子检测(C/M)。

19. 应密切监测 AFLP 妇女的后代是否有 LCHAD 缺乏的表现,包括低酮性低血糖症和脂肪肝(C/VL)。

妊娠期甲型肝炎、戊型肝炎、单纯疱疹病毒(HSV)感染

20. 急性肝炎孕妇应接受急性肝损伤常见病原体检测,包括甲型、乙型、戊型肝炎病毒和 HSV 等(S/VL)。

21. 对于疑为 HSV 感染的急性肝炎孕妇,应给予阿昔洛韦治疗(S/VL)。

妊娠期乙型肝炎

22. 对所有 HBV 感染母亲所生的婴儿,均应采用乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和 HBV 疫苗进行串联主动和被动免疫预防,以阻断围产期传播(S/L)。

23. 对于有慢性 HBV 感染且病毒载量较高(>10⁶拷贝/ml 或 >200 000 IU/ml)的妇女,应在妊娠第 3 期采用替诺福韦或替比夫定进行抗病毒治疗,以减少围产期 HBV 传染(S/L)。

24. 对于 HBV 阳性的孕妇,不应选择性采用剖宫产,以预防胎儿感染(S/VL)。

25. 母乳喂养对婴儿健康十分重要,应允许有慢性 HBV 感染的妇女进行哺乳(S/VL)。

妊娠期丙型肝炎

26. 凡有感染 HCV 风险的妇女均应接受抗-HCV 筛查。但对于没有 HCV 感染风险的妇女,不应进行这种筛查(S/L)。

27. 对感染 HCV 的妇女及其胎儿,应最大限度控制侵入性操作,例如羊水穿刺术、侵入性胎儿监测,从而预防丙型肝炎的垂直传播(S/VL)。

28. 对于 HCV 阳性的孕妇,不应选择性采用剖宫产,以预防胎儿感染(S/VL)。

29. 母乳喂养对婴儿健康十分重要,应允许有慢性 HCV 感染的妇女进行哺乳(S/VL)。

30. 对孕妇丙型肝炎,不应进行治疗用以控制 HCV 感染或降低垂直传播风险(S/VL)。

其他慢性肝病和肝移植

31. 患有自身免疫性肝炎(AIH)的孕妇应继续接受糖皮质激素和(或)硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗(S/VL)。

32. 患有原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的孕妇应继续接受 UDCA 治疗(S/VL)。

33. 患有 Wilson 病(Wilson's disease, WD)的孕妇应继续接受青霉胺、曲恩汀或锌剂治疗,但如有可能应减少剂量(S/VL)。

34. 疑有门静脉高压症的孕妇在妊娠第 2 期应接受胃肠内镜筛查,以判断是否有食管静脉曲张(S/L)。

35. 发现较大食管静脉曲张的孕妇应接受 β 阻滞剂和(或)血管结扎治疗(C/VL)。

36. 有肝移植史的孕妇应继续接受除麦考酚酸以外的免疫抑制治疗(S/M)。

放射量 >100 rad 与致畸性之间的关系已明确建立,可导致生长受限和小头畸形。最大暴露危险期是在妊娠第 8 ~ 15 周。放射量 <5 rad 时,胎儿异常和生长受限的风险似不增加。胎儿暴露于放射线的剂量,从常规胃肠道影像检查时单次腹部摄片的 100 mrad,到钡剂灌肠或小肠系列检查的 2 ~ 4 rad,再到 CT 的 3.5 rad。若超声检查结果不确定且有必要进一步影像检查,明智而慎重的考虑是采用无钆的 CT 或 MRI,以便对急性病症做出快速诊断。CT 使用的口服或静脉造影剂含有碘衍生物,在动物实验中似无致畸迹象。然而有报道显示,孕期暴露于碘化造影剂可引起新生儿甲状腺功能减退。不推荐应用钆作为造影剂,因其可透过胎盘,经胎儿肾脏排泄到羊水中并长期存在,使得胎儿肺脏和胃肠系统长期暴露于钆剂,造成潜在损伤。动物研究也显示,暴露于大剂量钆剂可引起自发性流产、骨骼和内脏异常。

所幸在孕期需要进行肝活组织检查的情况是很少见的,绝大多数病因均可通过生化学、血清学和临床参数得以确认。然而,若需肝活组织检查,则经皮肝穿刺是安全的。也可经静脉肝活组织检查,但会伴随 0.05 ~ 0.1 rad 的有限放射暴露。

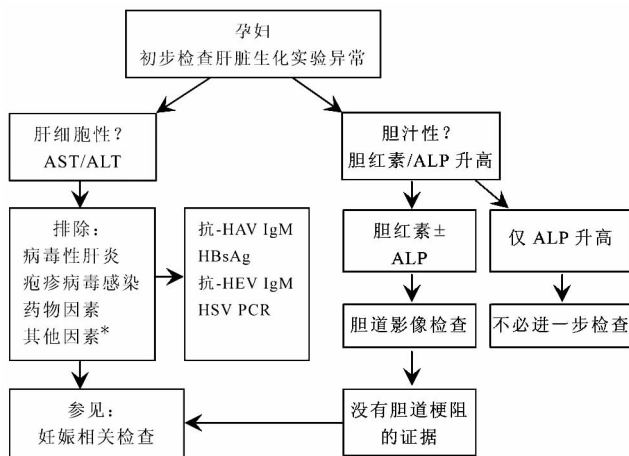


图1 孕妇肝脏生化异常的检查分析 * AIH, Wilson 病等; HEV: 戊型肝炎病毒; PCR: 多聚酶链式反应

3 妊娠期内镜检查的安全性(推荐意见:见表2第5、6条)

有关孕期内镜检查的安全性和有效性研究资料有限。但若对风险、收益、临床需求进行仔细评估,则孕期内镜检查也是安全和有效的。最重要的临床问题之一是要确保血流动力学和氧合作用稳定。过度镇静可能会导致低血压和缺氧,或某种体位可压迫下腔静脉,导致子宫血流下降和胎儿缺氧。因此,患者应采取左侧卧位,以避免血管压迫,并积极管理静脉输液。

8 关于孕期内镜检查所需的镇静剂,目前美国食品和药品监督管理局(FDA)的孕期药品目录中并无 A 类镇静剂可选。苯二氮卓类镇静剂属于妊娠 D 类药品,已知可引起先天畸形,应避免在孕妇中使用。孕期最常用的一种镇静剂是阿片类止痛剂哌替啶,但目前已被二异丙酚等更短效的制剂所代替,其

引起呼吸抑制和癫痫发作的风险更小。哌替啶可通过胎盘,转换为长效的去甲哌替啶,因此应避免在妊娠晚期重复给药或延长给药,此即所谓妊娠 C 类药物。

丙泊酚是妊娠 B 类麻醉剂,作用时间十分短暂,患者可迅速苏醒,因此对于孕妇患者特别有益。应用丙泊酚时,麻醉师应密切监测呼吸功能。

在内镜检查前,咨询产科、麻醉科和外科的观点是必要而有益的。如有可能,应延迟至妊娠第 2 期进行内镜检查,并应当特别注意对母体和胎儿的监测,预防误吸。

4 妊娠期胆道疾病的处理(推荐意见:见表2第7、8条)

孕期由于雌激素水平增加,导致胆固醇过饱和及胆石形成增加,因此胆石症比较常见。胆囊炎是位列第二的孕期最常见的外科情况,在孕妇中的发病率约为 1/1600 ~ 1/10 000。孕妇胆石症的发病率约为 3.5%。若实验室检查提示可能为胆道疾病,则首先考虑腹部超声诊断,其诊断胆结石的敏感性达 95%。胆汁性胰腺炎、有症状的胆总管结石以及胆囊炎,若不进行干预可导致胎儿后果不良。多系列研究报道了 ERCP 的安全性,但部分研究报道其可导致胰腺炎风险增加(16%)。应尽可能通过限制放射暴露时间、体外胎儿防护以及调整患者体位等措施减少胎儿的放射暴露。

以往对孕期有症状的胆囊炎采取保守处理,但新近资料显示这种处理方法的症状复发率较高(40% ~ 90%),若不及时干预,则住院率、早产率及自然流产率均增加。发生胆结石性胰腺炎则预示胎儿病死率增高(10% ~ 60%)。因此,在 ERCP 之后应优先考虑早期采用腹腔镜下胆囊切除术进行外科干预。新近一项研究对 9714 例在孕期进行胆囊切除术的妇女进行了分析,结果显示住院时间较非妊娠妇女延长,母体和胎儿出现并发症的概率分别为 4.3% 和 5.8%。

5 妊娠期肝脏肿块(推荐意见:见表2第9、10条)

孕期发现的肝脏肿块很少,且多为良性。血管瘤、FNH 和肝腺瘤可通过常规超声影像检查发现。进一步明确诊断可能需要 MRI 和标记红细胞扫描。巨大血管瘤患者可能无症状,也可能有疼痛或腹部发胀等不适。血管瘤的自发破裂特别罕见,即使是巨大的病灶,因此对无症状患者进行常规随访和经阴道分娩是安全的。FNH 在孕妇的发病率约为 3%,多系列病例研究提示常规妊娠的临床结果是良好的。由于激素的刺激,肝腺瘤在孕期生长的风险较大,应采用超声检查进行监测。若育龄年轻妇女被诊断为巨大肝腺瘤,应适当咨询和随访。若肝腺瘤超过 5 cm 或生长速度异常加快,则在妊娠前应给予外科或放射干预。对肝脏局部病变的诊断和处理意见详见相关 ACG 临床指南。

6 妊娠期特有的肝病(推荐意见:见表2第11-19条)

多种肝损伤是妊娠期所特有的,通常在分娩后得以消退。必须准确分辨这类损伤及其对母体和胎儿健康的潜在影响。孕龄是重要的诊断线索,有助于进行诊断评估,因为这类损伤

表 3 妊娠期特有的肝病

疾病	妊娠时期	处理
HG	妊娠初期至 20 周	支持治疗
IHCP	妊娠第 2、3 期	UDCA 10 ~ 15 mg/kg; 第 37 周实施早产
AFLP	妊娠第 3 期	发生 AFLP 的孕妇应立即实施生产; 应密切监测 AFLP 妇女所产婴儿是否有 LCHAD 缺乏的表现, 包括低酮性低血糖症和脂肪肝
子痫和先兆子痫	妊娠 20 周后	第 36 周后, 有重度先兆子痫的孕妇应立即实施生产
HELLP 综合征	妊娠 22 周后	第 34 周后生产; 在生产前应考虑输注血小板使达 40 000 ~ 50 000 个/ μ l, 尤其是可能需要剖宫产时

往往仅在妊娠的某个阶段出现(表 3)。详细的病史调查(包括孕前情况、高危行为和用药史等)和体格检查是十分必要的。

6.1 妊娠初期 3 个月 HG 的定义是持续呕吐, 体质量减轻达孕前的 5% 或更多, 脱水, 酮症。HG 并不常见, 孕期发生率仅约 0.3% ~ 2%, 发生在妊娠第 1 期的早期, 妊娠 20 周后往往消退。HG 的危险因素包括葡萄胎、多胎妊娠、滋养层细胞病、先前曾有 HG 以及胎儿发育异常(三倍体胎儿、21 三体综合征、胎儿水肿)等。HG 时肝脏生化实验异常比较多见, 呕吐停止后则恢复正常。总体上, 虽然 AST 和 ALT 水平升高超过 20 倍正常值上限(ULN)的病例鲜有报道, 但 50% ~ 60% 住院治疗的 HG 孕妇均可有血清氨基转移酶轻度升高。黄疸和肝脏合成功能障碍比较少见。虽然 HG 孕妇的低出生体质量(low birth weight, LBW)婴儿、小于胎龄婴儿、早产及较差的 5 min Apgar 评分发生率升高, 但结局通常是良好的。对 HG 的处理是支持性的, 但若出现电解质紊乱和脱水, 常需住院治疗。

6.2 妊娠第 2、3 期

6.2.1 妊娠肝内胆汁淤积症(IHCP) 这是妊娠期最常见的肝病, 发病率为 0.3% ~ 5.6%。IHCP 通常出现在妊娠第 2、3 期, 患者持续瘙痒, 典型部位在手掌和足底, 身体其他部位也可出现瘙痒, 伴胆汁酸水平升高, 产后则消退。黄疸的发病率 < 25%, 通常发生在瘙痒出现之后。若存在黄疸, 有必要进一步评估是否由其他原因所致。脂肪吸收不良可导致脂溶性维生素缺乏, 需要给予补充。

IHCP 的危险因素包括孕妇年龄较大、既往有口服避孕药所致的胆汁淤积史、有 IHCP 个人史和家族史。某些研究提示, IHCP 在丙型肝炎、胆石症及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者流行率较高。若胆汁淤积在产后仍不消退, 应注意追溯其他病因。

IHCP 患者胆汁酸水平通常 > 10 μ mol/L, 伴有胆酸水平升高和鹅去氧胆酸水平下降。胆汁酸水平升高(> 40 μ mol/L)是鉴别 IHCP 较高风险的因素之一, 并且可能是唯一存在的生化异常。胆汁酸水平还与胎儿窘迫相关。当胆汁酸水平 > 40 μ mol/L 时, 可发生许多并发症。氨基转移酶水平也可升高, 可达 > 1 000 U/L。应进行超声检查以除外胆石症。

母体的结局通常是良好的, 但可能存在胎儿窘迫、早产、早熟及胎儿死亡等风险。鼓励在妊娠第 37 周给予早产, 因为在

妊娠最后 1 个月胎儿死亡更为常见, 而在 37 周之前则很少见。

IHCP 的一线治疗药物是 UDCA, 剂量为 10 ~ 15 mg/kg 母体质量。孕妇和胎儿对 UDCA 的耐受性均良好。UDCA 可增加胆盐排出泵的表达, 增加胎盘胆汁转运蛋白。UDCA 可矫正胎儿血清胆汁酸的模式, 且在羊水和脐带血中的蓄积很少。新近一项荟萃分析发现, 接受 UDCA 治疗的孕妇, 其结果较好, 瘙痒减轻, 肝酶水平改善, 并有可能改善胎儿的结局。UDCA 在控制瘙痒方面较考来烯胺或地塞米松更为有效。如有必要也可应用地塞米松, 以促进胎儿在分娩前的肺脏成熟, 这是因为 IHCP 时胎儿早产率较高。

6.2.2 先兆子痫和子痫 先兆子痫的特点是在妊娠 20 周后出现新发的高血压(收缩压 $\geq$ 140 mm Hg 或舒张压 $\geq$ 90 mm Hg)和蛋白尿($\geq$ 300 mg/24 h)。出现器官功能障碍(可有肝脏肿大和肝细胞损伤)提示重度先兆子痫。高达 7.5% 的孕妇可能发生先兆子痫, 但仅 25% 的先兆子痫病情严重。肝脏受损并非常见表现, 但其发生时症状往往是非特异性的。癫痫大发作时则表示发生子痫。

肝脏受累可表现为上腹部或右上腹部疼痛, 可能是由于肝肿大牵拉肝包膜所致。肝损伤可能是血管收缩和纤维蛋白在肝脏沉积的结果。AST 和 ALT 升高可能十分显著。并发症可有肝包膜下血肿和肝破裂。

肝脏生化异常的程度与母体而非胎儿的不良后果相平行。不能单纯依赖肝脏生化实验来指导临床决策, 因为即使肝酶正常也不能除外肝病。有建议采用观察疗法直至妊娠 34 周后, 以限制胎儿发病率。然而有研究显示, 生产是唯一的治愈性途径, 且在妊娠 36 ~ 37 周后继续妊娠并无明显益处。

6.2.3 HELLP 综合征 HELLP 综合征较少见, 但常与高达 20% 的重度先兆子痫/子痫病例并发。虽然本病通常发生于妊娠 28 ~ 36 周, 但约 30% 在产后第 1 周出现症状。危险因素包括大龄妊娠、初次妊娠及多胎妊娠等。

HELLP 综合征的诊断多依赖对典型实验室检查结果的识别, 例如溶血性贫血表现伴血小板 < 100 000/ μ l, 血清 AST、ALT、胆红素及乳酸脱氢酶水平升高。临床上并无特异征象, 且某些 HELLP 综合征孕妇可能是无症状的。右上腹或上腹痛、恶心、呕吐、全身疲乏、头痛、水肿及体质量增加是常见的主诉。可能会出现高血压和蛋白尿, 发生率高达 80%。黄疸少

见,仅见于约 5% 的患者。

母体的结果可能比较严重,病死率为 1% ~ 3%。病情进展可以很快,但实验室检查结果通常在产后 48 h 恢复正常。胎儿的预后与生产时的胎龄和出生时的体质量密切相关。

肝脏的后果包括肝脏梗死、包膜下血肿和肝实质内出血等。当 ALT 或 AST > 1000 U/L,或腹痛放射至右肩部时,横断面成像较超声检查有助于更准确地排除肝脏并发症。右上腹疼痛伴发热时,应怀疑肝脏梗死;而腹部肿胀或休克表现则提示肝脏破裂。对于许多伴有肝脏血肿的情况,支持治疗是适宜的;但肝脏血肿增大,或有证据显示肝脏破裂伴血流动力学不稳,应给予外科治疗。另有报道,病情稳定的孕妇采用经皮穿刺肝动脉栓塞治疗获得成功。对于经过标准的干预治疗而肝脏仍持续失代偿的患者,有报道肝移植也是有效的补救治疗措施。

糖皮质激素通常是 HELLP 综合征治疗方案的一部分,尤其是在妊娠 < 34 周、处于观察性处理期间、胎儿肺部成熟加速的阶段。密西西比大学发明的“密西西比治疗方案(the Mississippi Protocol)”,包括糖皮质激素、硫酸镁和收缩压控制,常被用来作为 HELLP 综合征孕妇的标准处理方案。然而,新近一项循证医学回顾研究发现,虽然地塞米松能较显著改善血小板计数,但孕妇 HELLP 综合征的发病率和病死率或围产期婴儿的死亡风险并无明显改善。血小板减少症可以十分显著,输注血小板并无禁忌证,建议在有侵入性操作时血小板应补充至 > 40 000/ μl 。

6.2.4 妊娠急性脂肪性肝病(AFLP) 本病是一种罕见的、威胁生命的疾病,其特点是肝脏微泡性脂肪浸润,可导致肝衰竭。被诊断时的中位孕龄为 36 周。危险因素包括双胎妊娠和低 BMI。

早期诊断、立即生产和支持治疗对于优化母体和胎儿的预后是必要的,因为产后的临床过程依赖于出现症状和终止妊娠之间的间隔。若肝功能不能迅速改善,则进行肝移植评估可为患者提供最大的生存机会。

临床症状为非特异性的,主要有恶心、呕吐、腹痛等。近一半的这类患者伴发先兆子痫。氨基转移酶显著升高和高胆红素血症是典型的生化异常。肝衰竭的表现有肝功能异常、肝性脑病、凝血异常和低血糖症等。肾功能不全和胰腺炎比较常见。

AFLP 的诊断通常依据相应的临床表现、实验室检查和影像检查结果。斯旺西标准(Swansea Criteria)包括 14 条指标:(1)呕吐;(2)腹痛;(3)烦渴、多尿;(4)脑病;(5)胆红素升高(> 14 $\mu\text{mol/L}$);(6)低血糖症(< 4 mmol/L);(7)尿素升高(> 340 $\mu\text{mol/L}$);(8)白细胞增多(> $11 \times 10^6/\text{L}$);(9)超声检查发现腹水或光亮肝;(10)AST 或 ALT 升高(> 42 U/L);(11)血氨升高(> 47 $\mu\text{mol/L}$);(12)肾功能受损(肌酐 > 150 $\mu\text{mol/L}$);(13)凝血异常(凝血酶原时间 > 14 s,或活化部分凝血酶时间 > 34 s);(14)肝活组织检查显示微泡性脂肪变

性。若无其他病因存在,则符合上述 6 条或更多,即可诊断 AFLP。

斯旺西标准在英国(孕妇 AFLP 发病率为 5/100 000)的一项大队列研究中被证明是有效的,其与 AFLP 的临床诊断有着很好的一致性。虽然该系列中仅有 1 例死亡,但 65% 的患者被收住重症监护病房或肝病专科病房。在怀疑妊娠相关肝病并接受肝活组织检查的妇女中进行的一项大型研究显示,应用斯旺西标准筛查肝脏微泡性脂肪变性的阳性预测值为 85%,阴性预测值为 100%。作者确信在临床处理时应用斯旺西标准可避免肝活组织检查的必要性。

LCHAD 催化线粒体脂肪酸 β -氧化的第一步反应,从 3-羟酰基辅酶 A 形成 3-酮脂酰辅酶 A。胎儿 LCHAD 缺乏和 AFLP 之间存在一个病理生理通路。纯合子缺乏的后代将不能代谢的长链脂肪酸泄漏到母体循环中。胎儿或胎盘代谢产物的蓄积可引起肝毒性。某些 AFLP 孕妇是 LCHAD 杂合子,其婴儿可为杂合子或纯合子。此外,并非所有能导致 LCHAD 异常的遗传缺陷均为 AFLP 的危险因素。

鉴于 LCHAD 缺乏和 AFLP 之间的关联,应密切监测 AFLP 妇女的后代是否出现 LCHAD 缺乏的表现,因为如果补充足够的能量,则许多症状是可控的。基因型和表型之间并不存在明确的相关性,但心脏、肝脏和骨骼肌往往受累。病例报告证实了临床表型的异质性,包括低酮性低血糖症、脂肪肝、婴儿胆汁淤积和低钙血症等。

7 妊娠期其他原因急性肝病(推荐意见:见表 2 第 20、21 条)

7.1 甲型肝炎 虽然急性 HAV 感染与早产和胎膜早破相关,但有报道认为其对母体和胎儿并无明显影响。妊娠状态似乎并不改变急性 HAV 感染的病程。尽管如此,急性肝炎孕妇仍应检测抗-HAV IgM,因为有报道 HAV 也可发生垂直传播,甚至可在新生儿病房发生爆发流行。除了加强感染的预防控制,美国疾病预防控制中心还推荐,若母体在生产前 2 周内感染 HAV,则对新生儿应用 HAV 免疫球蛋白。治疗措施主要是支持性的。

7.2 戊型肝炎 HEV 感染与妊娠的相关性引人注目,东南亚地区报道 HEV 感染可增加急性肝衰竭(ALF)的风险,导致母体和胎儿的高病死率。在欧美国家,尽管可能因为警惕性不足而导致低估 HEV 感染,但急性 HEV 感染确实是少见的。然而,急性肝炎孕妇仍应接受抗-HEV IgM 检测,以提高预见性,警惕进展为 ALF 并可能需要进行肝移植评估。治疗措施一般也是支持性的。

7.3 HSV 肝炎 虽然 HSV 引起的急性肝炎很罕见,但美国孕龄妇女 HSV 血清流行病学调查阳性比较普遍,其中 HSV2 和 HSV1 分别约占 20% 和 60%。HSV 肝炎的临床线索是发热、上呼吸道感染症状或实验室检查显示无黄疸性重度肝炎。其特殊的皮肤黏膜损害存在于 < 50% 的病例;若急性肝炎孕妇出现这种表现,应高度怀疑 HSV 感染。HSV 肝炎很难诊断,而据报

道其病死率可高达 74%, 这是 HSV 肝炎面临的一大挑战。常规抗-HSV IgM 试验的特异性和敏感性均有限, 这使得 HSV 感染的诊断更加困难, 所以疑有 HSV 肝炎时应进行 HSV PCR 检测。

推荐对怀疑 HSV 肝炎的孕妇给予经验性阿昔洛韦治疗。美国妇产科学会推荐, 对先前有 HSV 感染的孕妇, 在妊娠 36 周时给予阿昔洛韦, 以预防 HSV 复发和母婴垂直传播。一旦怀疑 HSV 肝炎, 即应给予阿昔洛韦治疗, 这是因为 HSV 肝炎的诊断比较困难且常常延迟, 而阿昔洛韦已被证明对妊娠是安全的, 且耐受性良好。HSV 肝炎预后很差, 即使是在给予适当阿昔洛韦治疗和可进行肝移植的情况下; 因此, 一旦怀疑 HSV 肝炎, 越早治疗越能改善预后, 应立即给予阿昔洛韦治疗, 不必患得患失。另一方面, 若不怀疑 HSV 肝炎, 则不建议给予经验性阿昔洛韦治疗。关键是要掌握诊断疑似 HSV 肝炎的低标准, 尤其是在孕妇有发热、皮疹伴实验室检查提示无黄疸性重度肝炎时。若 HSV PCR 阴性, 可考虑停用阿昔洛韦。

7.4 急性乙型肝炎 妊娠期可能会发生急性 HBV 感染, 但可能难以与 HBV 感染复发相鉴别。推荐对急性肝炎孕妇进行 HBsAg 和抗-HBe IgM 检测。孕期 HBV 感染的处理参见下文。

8 慢性肝病、肝硬化和肝移植

8.1 乙型肝炎 (推荐意见: 见表 2 第 22-25 条) 慢性 HBV 感染是引起肝硬化和肝细胞癌的重要原因之一。据估计, 全球慢性 HBV 感染人数达 3.5 亿以上。HBV 的母婴传播 (mother-to-child transmission, MTCT) 仍然是新发 HBV 感染病例的重要来源。当前阻碍根除 MTCT 新发 HBV 感染现象的原因包括, 在某些流行区未充分执行乙型肝炎疫苗和 HBIG 预防方案, 或免疫预防失败。

形成慢性 HBV 感染的风险与暴露时的年龄密切相关。在婴儿、幼儿和低龄儿童、成人时期感染 HBV, 转变为慢性的风险分别约为 90%、50% 和 5%。MTCT 的发生率也与母体 HBeAg 状态密切相关, HBeAg 阳性和阴性的母亲发生 MTCT 的风险分别为 70%~90% 和 10%~40%。标准的主动-被动预防措施是: 对于 HBsAg 阳性母亲所产婴儿, 在出生后 12 h 内及时使用 HBIG 和乙型肝炎疫苗, 然后在 6~12 个月内另外接种乙型肝炎疫苗 2 次, 其阻断 MTCT 的概率达 95% 左右。但新近有研究回顾性分析 1975-2011 年的数据显示, 对于高病毒载量的母亲, 上述主动-被动免疫预防方法阻断 MTCT 的失败率高达 8%~30%。推测免疫预防失败的原因包括: 母体病毒血症水平高, 宫内感染, 或 HBsAg 变异。因此临床上仍有必要对免疫预防失败的原因进行鉴别, 并寻找安全有效的方法来降低 MTCT 发生率。

母体高病毒血症与孕期发生 HBV 传播的最高风险相关。台湾一项对 773 例 HBsAg 阳性妇女进行的大型套式病例对照研究显示, 在 HBV DNA 高载量 (≥ 1.4 ng/ml 或约 3.8×10^8 拷贝/ml) 的 HBeAg 阳性孕妇, 婴儿发生慢性 HBV 感染的比值

比高达 147; 即使是在进行免疫预防的地区, 病毒血症水平也仍然是 MTCT 的强预测因子。Wiseman 等报道, 138 例 HBsAg 阳性母亲所生婴幼儿中, 免疫预防的失败率为 9%, 均发生于 HBeAg 阳性且 HBV DNA $\geq 8 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^7 IU/ml) 的母亲所产婴幼儿。新近有研究提出, 根据母体 HBV DNA 载量的不同, 可对发生 MTCT 和免疫预防失败的风险进行分层。母体 HBV DNA 水平在 $6 \sim 6.99 \log_{10}$ 拷贝/ml ($2 \times 10^5 \sim 1.9 \times 10^6$ IU/ml)、 $7 \sim 7.99 \log_{10}$ 拷贝/ml ($2 \times 10^6 \sim 1.9 \times 10^7$ IU/ml) 和 $> 8 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^7 IU/ml) 时, 预示发生 MTCT 的风险分别达 3%、7% 和 8%。

既往资料显示, 剖宫产和经阴道自然分娩的 MTCT 发生率并无显著差别, 因此专家认为并无充分证据支持 HBV 感染的孕妇应改变生产方式。但新近一些研究支持重新考虑选择性剖宫产以减少 MTCT 发生率; 其中一项荟萃分析认为, 与单纯免疫预防相比, 同时选择剖宫产可使 MTCT 的绝对风险下降 17.5%。然而, 其他研究并未发现选择性剖宫产有任何益处。北京在 2007-2011 年进行的一项关于 1409 例 HBsAg 母亲所生婴儿的研究显示, 所有婴儿在出生时均接受适当的免疫预防, MTCT 的发生率在选择性剖宫产、经阴道分娩和紧急剖宫产者分别为 1.4%、3.4% 和 4.2% ($P < 0.05$)。在母体 HBV DNA 载量较低 ($< 10^6$ 拷贝/ml 或 2×10^5 IU/ml) 时, 生产方式不影响 MTCT。这提示母体 HBV DNA 载量较高 ($> 10^6$ 拷贝/ml 或 2×10^5 IU/ml) 时, 选择性剖宫产对降低 MTCT 可能有潜在益处。然而, 在作出明确的推荐意见前, 有必要进行确认研究, 以明确选择性剖宫产联合免疫预防相对于自然分娩单纯免疫预防在减少 MTCT 而不危害胎儿结果方面的相对安全性和有效性。

越来越多的文献支持对有免疫预防失败高风险的孕妇 (HBV DNA $> 7 \log_{10}$ 拷贝/ml) 在晚期妊娠时应给予抗病毒治疗, 以减少 MTCT 风险。Han 等的一项前瞻性、开放标记研究显示, 135 例年龄 20~40 岁、在妊娠 20~32 周检查 HBeAg 阳性且 HBV DNA $> 7 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^6 IU/ml) 的孕妇, 接受替比夫定 600 mg/d 抗病毒治疗, 并以 94 例病情相似但拒绝服用抗病毒药物的孕妇作对照。所有婴儿均进行适当的免疫预防。入组时 2 组的平均 HBV DNA 载量均约为 $8 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^7 IU/ml)。替比夫定治疗组在生产前 HBV DNA 下降至 $2.44 \log_{10}$ 拷贝/ml, MTCT 发生率为 0; 而对照组的 MTCT 发生率达 8%。婴幼儿未见先天异常。Pan 等报道, 53 例 HBeAg 阳性、HBV DNA $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml 伴 ALT 升高的孕妇, 在妊娠第 2 或 3 期开始服用替比夫定; 以 35 例病情相似但拒绝抗病毒治疗的孕妇作对照。结果显示, 治疗组 MTCT 的发生率为 0, 而对照组为 8.6%。随访至产后 28 周, 2 组的不良反应发生率未见明显差异。

澳大利亚一项多中心前瞻性研究显示, 58 例 HBV DNA $> 7 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^6 IU/ml) 的孕妇在妊娠第 32 周开始替诺

福韦治疗,以 52 例病情类似但服用拉米夫定及 20 例未行抗病毒治疗的历史病例分别作为对照。围产期传染率在拉米夫定组和替诺福韦组分别下降至 0 和 2%,而在未抗病毒治疗的历史对照组为 20%。产科及婴儿安全的结果在各组差异无统计学意义。虽然某些研究建议甚至可在妊娠第 1、2 期即给予抗病毒治疗并且具有良好的安全性,但从纯粹为减少 MTCT 风险的角度看,应当在妊娠第 3 期开始给予抗病毒治疗,从而最大限度地控制胎儿暴露于这些药物。对于 HBV DNA $< 6 \log_{10}$ 拷贝/ml (2×10^5 IU/ml) 的孕妇,似无必要进行抗病毒治疗,除非孕妇本身有需要进行抗病毒治疗的肝病。为减少 MTCT 风险而进行的抗病毒治疗,其治疗终点对于计划进行母乳喂养的母亲,通常是在产后后期直接停药,除非母亲本身的肝病有需要继续抗病毒治疗的指征。产后任何时期停药,均应进行密切监测,以便及时发现停药后潜在乙型肝炎发作的可能。

对于接受了适当免疫预防的婴儿,母乳喂养引起感染 HBV 的风险很低。目前世界卫生组织建议对这类婴儿可行母乳喂养,因为无证据显示这会导致婴儿感染 HBV 风险增加,即使是在未接受免疫预防的情况下。若母亲存在乳房破损或乳头溢血等乳房疾病,则应避免母乳喂养。口服核苷和核苷酸类药物可分泌至乳汁中,尽管水平很低,但尚无资料可供判断其对婴儿的影响。

8.2 丙型肝炎(推荐意见:见表 2 第 26–30 条) 慢性 HCV 感染可导致重要的肝脏相关发病率,增加全因死亡率。保守估计,美国有 $> 3\,000\,000$ 慢性 HCV 感染者,其中 75% 出生在 1945–1965 年。出生前感染 HCV 的流行率一般较低。

孕期 HCV 感染对母亲和胎儿的影响均甚微。但有资料显示,感染 HCV 的妇女出现胎膜早破和妊娠糖尿病的风险增加。ALT 和病毒载量会波动,但缺乏临床意义。妊娠可诱导相对的免疫抑制状态,产后则发生免疫重建。肝酶和病毒载量的变化可反映对这种免疫调控的应答。在妊娠第 2、3 期,氨基转移酶水平会下降,仅在产后才发生反弹。病毒载量在妊娠第 3 期达高峰,产后则恢复至孕前水平。与 HBV 不同,目前尚无关于产后丙型肝炎发作的描述。

虽然 HCV 经皮肤暴露于感染的血液或体液而传染,但既往 HCV 并非围产期常规检查项目,这既是因为围产期 HCV 传染率低,也因为孕妇 HCV 感染的流行率低。横断面研究估计,孕妇抗-HCV 的阳性率为 0.5%~8%。而在普通人群中,那些潜在暴露风险增加的人群的抗-HCV 流行率相对较高。相关研究及指南建议采用与普通人群一样的指南对孕妇进行 HCV 筛查。

虽然在生产时 HCV 的传染风险仅为 3%~10%,但垂直传播依然是儿童期 HCV 感染的主要原因。这一风险在同时感染有 HCV 和人类免疫缺陷病毒的妇女是最高的。目前并无有效的围产期处理策略能明确降低这一风险。虽然相关研究发现是矛盾的,但通常认为应避免在孕期进行胎儿宫内监测等侵

人性操作。

虽然延迟(> 6 h)胎膜破裂可能会增加胎儿 HCV 传染的风险,但 HCV 垂直传播的风险在经阴道自然分娩者较剖宫产者似乎并无增加。

并无证据显示母乳喂养可增加 HCV 垂直传播的风险。但在乳腺皮肤破损或乳头破裂等可增加 HCV 潜在暴露风险的情况下,应避免母乳喂养。HCV 感染很少需要紧急治疗,这更便于推迟至分娩后进行抗病毒治疗。在孕期应严禁使用干扰素和利巴韦林。目前尚无证据支持在孕期可以进行纯口服联合抗病毒治疗。

8.3 其他慢性肝病(推荐意见:见表 2 第 31–36 条)

目前并无关于妊娠期间 AIH、PBC 和 WD 的系统综述或荟萃分析,但有关于一般情况下这些疾病治疗的系统综述。慢性肝病妇女成功完成妊娠的关键是要对生育能力和妊娠前、妊娠中及妊娠后慢性肝病的优化处理进行适当咨询。

最棘手的问题是在这些情况下如何应用肝病治疗药物,包括剂量、有效性和安全性。由于妊娠情况下慢性肝病用药资料缺乏,限制了对问题的深入讨论。但有一条原则是明确的:母亲越健康,则婴儿健康的机会也越大,母体结局也越优。因此,对罹患 AIH、PBC 和 WD 等慢性肝病的妇女,若计划妊娠,应认真考虑对慢性肝病的优化控制。除了权衡治疗方案本身的收益和风险之外,还必须认真考虑不治疗妊娠状态下慢性肝病风险,以及此后对母体和胎儿健康的风险。

很难辨别母体潜在肝病及其治疗方法对母体和胎儿并发症风险的潜在影响。而且,由于先天畸形等不良事件非常少见,相关参考资料仅限于个案和系列病例报告。有关妊娠期间这些肝病治疗药物的有效性和安全性资料有限,常常导致对这些药物的评价有赖外推法,即参考在妊娠期间应用这些药物治疗其他疾病的资料,例如炎症性肠病、自身免疫性疾病或器官移植。但必须认识到外推法的不足,谨慎将相关的一般性结论应用于肝病患者。

8.3.1 自身免疫性肝炎(AIH) AIH 与胎儿早产和损失的风险增加相关。AIH 病情控制不充分,尤其是在妊娠前或妊娠期间未行 AIH 治疗或中断治疗,胎儿的结果会更差。虽然既往认为 AIH 在妊娠期间是静息的,但新近数据提示 AIH 也可在妊娠期间首次出现活动,产时发作的风险 $> 20\%$,产后发作的风险达 $30\% \sim 50\%$ 。

AIH 的治疗是基于糖皮质激素和(或)AZA 的免疫抑制疗法。2010 年美国肝病学会的 AIH 实践指南建议对孕妇可单用泼尼松治疗。一项关于 AIH 治疗的系统回顾认为,糖皮质激素 $\pm$ AZA 是适当的诱导治疗;对于 AIH 的维持治疗,糖皮质激素 + AZA 或单用 AZA 优于单用糖皮质激素。然而,当前并无关于孕期 AIH 治疗的系统综述或荟萃分析。在缺乏这些数据的情况下,应考虑到孕期 AIH 的发作相对于 AIH 治疗药物对胎儿结果的潜在损伤可能更大。

糖皮质激素属于妊娠 C 类药物。一项基于 > 51 000 例糖皮质激素暴露的孕妇的研究并未发现口面裂畸形和其他不良事件发生增多。传统上单用糖皮质激素治疗孕期 AIH, 这是因为 AZA 是妊娠 D 类药物而被限制在孕期使用。对 AZA 的关注源自采用超大剂量 AZA 和通过腹腔注射或皮下注射等非口服途径进行药理学动物实验时, 发现动物胚胎可出现肢体发育不全、腭裂、骨骼异常及造血抑制等不良反应。例数有限的病例报告和系列病例研究则提示, 孕期应用 AZA 治疗 AIH 是安全的, 但目前尚缺乏应用 AZA 治疗孕期 AIH 的系统研究。不过, 有研究应用 AZA 治疗 3000 例患有炎症性肠病的孕妇, 显示 AZA 与早产相关, 但并未发现先天异常或 LBW 婴儿发病率增加。应用 AZA 治疗其他自身免疫性疾病和炎症性肠病的研究有一些关于早产的零散报道, 但亦未发现先天异常、自发性流产或感染风险增加, 这些证据提示在孕期应用 AZA 是可接受的治疗方法。越来越多的孕期应用 AZA 的安全性数据, 加之在孕期控制 AIH 发病和维持其病情稳定的重要性, 支持对孕期 AIH 进行持续治疗, 这对于优化母体和胎儿的结果是很关键的。应用糖皮质激素和 AZA 保持孕妇 AIH 病情得到控制, 其潜在收益可能显著超过对母体和胎儿进行治疗的相关不良反应。

8.3.2 原发性胆汁性肝硬化(PBC) 既往文献提示罹患 PBC 的妇女妊娠结果不良。鉴于 PBC 发病年龄较大, 通常是在育龄之后发病, 加之以往并不鼓励 PBC 妇女妊娠, 因此有关 PBC 与妊娠关系的研究十分稀缺。然而新近 Trivedi 等报道, PBC 妇女妊娠也可获得母体和胎儿的良好结果。孕妇在生产后可有 PBC 发作。通常推荐的治疗药物 UDCA 是妊娠 B 类药物。在孕期(尤其是妊娠第 1 阶段)应用 UDCA 治疗 PBC 的研究有限。和 AIH 情况相似, 孕期应用 UDCA 治疗 PBC 的风险, 与母体和胎儿所获得的潜在积极效应相比, 似是很少的。随着 UDCA 应用于妊娠期肝内胆汁淤积症等其他孕期疾病的安全性证据增多, 加之不可能对孕期应用 UDCA 治疗 PBC 的有效性和安全性进行大规模研究, 因此目前谨慎建议在孕期继续应用 UDCA 治疗 PBC。

8.3.3 Wilson 病(WD) 据估计 WD 可降低生育能力, 因为子宫铜沉积可干扰胚胎定植, 增加着床异常和自然流产风险。咨询高风险妊娠时母体-胎儿用药和肝病方面的多学科专家, 将有助于解决孕妇 WD 及其治疗的复杂性。总体而言, 妊娠似不改变 WD 的进程。但据报道, 中断治疗和缺乏治疗可导致病情发作, 并有伴发肝脏失代偿或肝衰竭的风险。新近有关一般情况下 WD 治疗的系统综述, 但缺乏专门针对孕期 WD 治疗的相关报道。和 AIH 及 PBC 相似, 决定是否要对孕期 WD 进行治疗, 需权衡潜在的治疗风险和不良反应与不治疗的风险和治疗收益之间的关系。WD 实践指南建议在孕期继续治疗, 但需减少青霉胺或曲恩汀的剂量至 25% ~ 50%, 以便在需要剖宫产时利于伤口愈合。对于青霉胺、曲恩汀和锌剂, 目前尚无

充分资料可供推荐哪种药物作为孕期 WD 治疗的首选。有报道在孕期可转换为锌剂治疗; 也有关于青霉胺引起胎儿骨髓抑制或胚胎病的多个病例报告。另一方面, 治疗中断或不治疗, 不仅可导致母体肝功能失代偿, 还可导致铜沉积在胎盘和胎肝并损伤胎儿。因此, 在孕期中断对 WD 治疗或不治疗的风险, 似超过了治疗的潜在风险。关于在孕期减少青霉胺剂量以防可能需要剖宫产的建议, 相关参考资料十分有限。

8.3.4 肝硬化和门静脉高压症 目前尚无关于孕期肝硬化或门静脉高压症处理的系统综述或荟萃分析, 这可能是因为育龄妇女的肝硬化流行率低, 以及肝硬化妇女的怀孕能力下降。患有肝硬化的孕妇应在母体-胎儿用药和胃肠病学/肝脏病学等多学科背景下接受审慎的适当处理, 以改善母体和胎儿的结果。

有资料显示, 有肝硬化的孕妇, 其早产、自发性流产以及母体和胎儿的病死率均增高。据报道孕妇非肝硬化性门静脉高压症好于肝硬化性门静脉高压症的结果。静脉曲张破裂出血是孕期门静脉高压症最常见和最严重的并发症; 该并发症的风险在生产时及妊娠第 2 期尤高, 可能是因为血管容量增加、妊娠子宫压迫及反复做堵鼻鼓气动作所致。有资料显示, 高达 30% 的肝硬化孕妇在孕期可发生食管静脉曲张破裂出血; 若孕前即存在食管静脉曲张, 则这一比例可高达 50% ~ 78%。一次食管静脉曲张破裂出血可使母体病死率高达 20% ~ 50%, 而胎儿损失的风险更高。考虑到出血的突发性和对生命的严重威胁, 孕期食管静脉曲张破裂出血与普通患者静脉曲张破裂出血的处理很相似, 重点是内镜下止血和对母体及胎儿的支持治疗。奥曲肽是妊娠 B 类药物, 在急性出血时和抗生素一起用作辅助治疗看来是安全的。经颈静脉肝内门体分流术和肝移植虽有描述, 但并不常规提倡。

如上所述, 孕期内镜诊治看似安全, 但必须严格掌握应用指征, 评估风险和收益, 并认真考虑内镜治疗是否会导致处理策略的改变。

考虑到肝硬化孕妇静脉曲张破裂出血的风险, 相关病死率的显著增高, 以及如果事先发现静脉曲张而给予干预的可能性, 因此对食管静脉曲张进行筛查至少是一个中等度的指征。镇静和内镜检查虽有风险, 但小而不显著, 其潜在收益似乎超过了风险。筛查孕期食管静脉曲张的时机应是在妊娠第 2 期特别谨慎地进行, 亦即在妊娠第 1 期胎儿已完成器官发生之后, 以及在出血风险最大时即生产之前进行。

尽管血管结扎和应用 β -阻滞剂是非妊娠食管静脉曲张患者的一线处理方法, 但关于这 2 种方法在妊娠期间的安全性和有效性资料非常有限。普萘洛尔是妊娠 C 类药物, 但被用来治疗胎儿心律不齐和控制母体甲亢症状、心律不齐或高血压。虽然普萘洛尔有导致胎儿宫内生长迟缓、新生儿心动过缓和低血糖症的风险, 但总体上在孕妇的应用是安全的。纳多洛尔也是妊娠 C 类药物, 但其与蛋白质的结合较低, 排泄率也较低, 半衰期较长, 因此不作为优先选用。

传统上提倡短第2产程的经阴道分娩,如有必要则辅以产钳和真空吸引。然而,若经阴道分娩产程延长,孕妇反复堵鼻鼓气,将增加食管静脉曲张破裂出血的风险,这使得剖宫产成为一种重要的选项。胎儿窘迫或早产时可能需要剖宫产,但这使得门静脉高压症背景下外科手术部位发生出血并发症的风险增加。不管如何,目前并无比较经阴道产和经剖宫产孰优孰劣的研究数据。若选择剖宫产,明智的做法是安排血管外科给予支持,以防手术部位难以控制的侧支循环出血。

8.3.5 肝移植 有研究显示,肝移植成功后,生育能力可迅速恢复,80%的患者1年内月经周期可恢复正常,最早可在肝移植后数月恢复。考虑到肝移植后1年可以减少免疫抑制剂的用量,发生急性细胞排斥反应和机会性感染的风险均降低,因此大多数专家提议在肝移植术后至少1年,部分专家提议在肝移植术后2年,可以考虑怀孕。关键是要与患者就生育能力和妊娠可能性进行及时而适当的讨论,以期与母体-胎儿药物提供者及肝移植中心达成一致的管理计划。

一项关于肝移植妇女妊娠结果的系统综述显示,与普通人群相比,此类人群的早产和剖宫产率较高。基于调查问卷的国家移植妊娠注册资料报道,肝移植孕妇出现早产、LBW婴儿、母体高血压和先兆子痫以及需要剖宫产的风险均较普通人群高。若肝移植后6个月内即妊娠,则发生急性细胞排斥和移植物丧失的风险增高。总体上,这些文献提示肝移植妇女妊娠是安全的,并没有什么特别的不同;如果给予仔细的处理和监测,可以取得较好的结果。关键是要保持移植肝的功能,以保障母体的健康,为健康妊娠和生产健康的婴儿提供最大的机会。

有一项关于器官移植者妊娠和环孢素应用的荟萃分析,但目前并无关于肝移植背景下妊娠与他克莫司、AZA、麦考酚酸或皮质类固醇应用的荟萃分析或系统综述。需要指出,关于肝移植背景下母体和胎儿的结果以及应用这些免疫抑制药物的潜在不良事件的报道,可能难以与潜在基础疾病的活动、并存病、同时应用的其他治疗药物以及妊娠状态本身相鉴别。总体上,除了麦考酚酸以外,应用环孢素、他克莫司、AZA、西罗莫

司、依维莫司和皮质类固醇对母体和胎儿的风险,似低于因停用或减量应用这些免疫抑制药物所致的急性细胞排斥和移植肝丧失而给母体和胎儿带来的风险。虽然据报道早产和LBW婴儿的风险较高,但先天畸形的风险与普通人群相比似无明显增加,且也未发现相关的特异性畸形模式。与他克莫司和环孢素相比,有关肝移植后在孕期应用依维莫司和西罗莫司的资料较少,但肾移植后应用这两种药物的资料较多。若拟实施剖宫产,必须考虑依维莫司和西罗莫司对伤口愈合的潜在不利影响。现已明确在孕期不应使用麦考酚酸,因其有引起先天畸形和胚胎-胎儿中毒的风险。

考虑到免疫抑制药物对婴儿的潜在损害和相关安全性资料,传统上相关专家和学会反对在器官移植后应用免疫抑制剂的情况下进行母乳喂养。新近有一些小型报告显示,肝移植后接受免疫抑制剂治疗的母亲进行母乳喂养的安全性好,对婴儿的不良事件无或很小。此外,关于母乳中药物浓度的药代动力学和药物安全性数据提示,这些免疫抑制药物很少排泄至母乳中。尽管这些资料尚有限,但随着其积累,再加上越来越认识到母乳喂养的重要性,这些均在促使反对母乳喂养的传统观念的松动,尤其是当母亲希望母乳喂养时。

9 结论

对肝脏生化实验异常孕妇的临床评估依赖于对原有肝病或妊娠期特有肝病的准确判断。审慎而及时的循证医学处理在大多数情况下能使母体和胎儿获得较好的结果。

本文首次发表于[Am J Gastroenterol, 2016, 111(2): 176-194]

引证本文:YU YC, HOU JL. ACG clinical guideline(2016): liver disease and pregnancy[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(4): 619-627. (in Chinese)

于乐成, 侯金林. 2016年美国胃肠病学院临床指南:肝脏疾病与妊娠[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 619-627.

(本文编辑:朱 晶)

读者·作者·编者

勘 误

本刊2016年第32卷第1期依尔潘·艾山等“经内镜逆行胰胆管造影术后高淀粉酶血症的危险因素分析”一文因作者疏乎,遗漏通信作者:高峰,电子邮箱:xjgf@sina.com。

特此补充。